中药活性成分及复方对肺癌上皮间质转化干预作用的研究进展

宋姗姗，姜敏*，刘馨心，黄博臻，马思懿，王国玉，王婉卿，王路瑶，王亮，薄瑞晴
（首都医科大学 附属北京世纪坛医院，北京 100038）

［摘要］ 肺癌是全球癌症相关死亡的最主要原因，而肿瘤转移是导致大多数肺癌患者死亡的关键因素。上皮间质转化（EMT）的异常激活是驱动肺癌细胞进展与转移的强大引擎，其特征为高度分化、极化和有序的上皮细胞失去顶端-基底极性和细胞间黏附性，获得运动能力、迁移潜力和侵袭特性，细胞发生细胞骨架重塑，并转变为间质表型，同时伴有细胞标志物的相关变化。EMT过程非常复杂，受包括多种转录因子、翻译后控制、表观遗传修饰和非编码RNA介导等在内的复杂网络的严格调控。因此，针对肺癌恶性转化机制及其相关靶点的治疗在临床上具有重要意义。近年来，EMT作为癌症治疗的潜在靶点，受到了越来越多的关注。中药具有靶点多、不良反应小、治疗效果好等独特特性，在抗癌领域展现出重要作用。针对中药在抑制肺癌EMT过程中的作用，目前已开展了一系列研究。中药活性成分黄酮类、苷类、酚类、萜类、糖类、生物碱类等及中药复方对EMT具有明显的调控作用，其相关机制主要涉及信号通路、外泌体、微小核糖核酸（miRNA）、肿瘤相关免疫微环境等多途径、多靶点、多环节。文章总结EMT促进恶性肿瘤进展中的机制，对中药活性成分、单体和复方通过抑制EMT进而抑制肺癌细胞迁袭的研究现状进行总结，以期为肺癌的基础和临床转化研究提供较为全面的理论资料。

［关键词］ 肺癌；上皮间质转化；中药；机制；研究进展
［中图分类号］ R256；R285；R563 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2026）06-0336-11
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20251028
［网络出版地址］ https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250319.1441.003
［网络出版日期］ 2025-03-20 09:08:27 ［增强出版附件］ 内容详见http://www.syfjxzz.com或http://cnki.net

Interventional Effect of Active Ingredients of Chinese Medicine and Compound Formulas on Epithelial-mesenchymal Transition in Lung Cancer: A Review

SONG Shanshan, JIANG Min*, LIU Xinxin, HUANG Bozhen, MA Siyi, WANG Guoyu, WANG Wanqing, WANG Luyao, WANG Liang, BO Ruiqing
(*Beijing Shijitan Hospital*, *Capital Medical University*, *Beijing* 100038, *China*)

［**Abstract**］ Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide, and tumor metastasis is a key factor contributing to the mortality of most lung cancer patients. Aberrant activation of epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a major driver of lung cancer progression and metastasis. EMT is characterized by the loss of apical-basal polarity and intercellular adhesion in highly differentiated, polarized, and organized epithelial cells, which acquire motility, migratory potential, and invasive properties. During this process, cells undergo cytoskeletal remodeling and transform into a mesenchymal phenotype, accompanied by associated changes in cellular markers. The EMT process is highly complex and is tightly regulated by intricate networks involving multiple transcription factors, post-translational controls, epigenetic modifications, and non-coding RNAs. Therefore, therapies targeting the mechanisms of malignant transformation and their associated pathways in lung cancer are of significant clinical importance. In recent years, EMT has attracted increasing attention as a potential target for cancer therapy. Chinese medicine, with its characteristics of multi-target action, low side effects, and good therapeutic efficacy, has demonstrated an important role in anticancer treatment. A series of studies have investigated the role of Chinese medicine in inhibiting EMT in lung cancer. Active ingredients of Chinese medicine, including flavonoids, glycosides, phenols, terpenoids, saccharides, and

［收稿日期］ 2025-01-20
［基金项目］ 国家中医药管理局基本中医药循证能力建设项目（2019XZZX-JB004）
［第一作者］ 宋姗姗，硕士，从事中医药防治肿瘤研究，E-mail：15253063568@163.com
［通信作者］ *姜敏，博士，主任医师，教授，博士生导师，从事中医肿瘤学研究，E-mail：jiangm1965@sina.com

alkaloids, as well as Chinese medicine compound formulas, have shown significant regulatory effects on EMT. Their mechanisms mainly involve multiple pathways, targets, and links, including signaling pathways, exosomes, microRNAs (miRNAs), and the tumor-associated immune microenvironment. This article summarizes the mechanisms by which EMT promotes malignant tumor progression and reviews the current research on how Chinese medicine active ingredients, monomers, and compound formulas inhibit EMT and suppress lung cancer cell migration and invasion. This study is expected to provide comprehensive theoretical information for basic and translational research on lung cancer.

[**Keywords**] lung cancer; epithelial-mesenchymal transition; Chinese medicine; mechanism; research progress

肺癌作为全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，对人类健康构成巨大威胁。调查显示60%~75%肺癌患者初诊时即已进展至局部晚期（Ⅲ期）或转移阶段（Ⅳ期），其中33%~40%的发生肝转移，15%~43%发展为脑转移，19%~33%发生骨转移，晚期患者5年生存率不足20%[1]。有转移的肺癌患者平均存活时间比没有转移的肺癌患者少8个月以上，直接导致治疗难度的显著增加及普遍较差的预后[2-3]。上皮间质转化（EMT）是肿瘤细胞发生转移的重要特征[4]。当肿瘤细胞在复杂的分子信号通路作用下发生EMT时，上皮细胞的极性丧失，相互黏附的能力减弱，运动能力增强，获得更强的迁袭能力，使肿瘤细胞脱离原始肿瘤灶，侵入周围组织和血管[5-6]。EMT的可逆性特征为肿瘤干预提供重要靶点[7]。现有西医治疗对晚期转移患者存在疗效局限性与耐药性问题，中医药多成分、多靶点特性在逆转EMT中展现独特优势，探索中医药调控EMT的作用机制，对开发新型抗转移策略、改善患者预后具有重大临床价值[8-9]，目前中药及其有效化学成分的提取对于肺癌细胞EMT的调节作用经由多项研究加以验证及证实，在抑制肺癌细胞的侵袭及转移中具有巨大的应用前景，现就中药活性成分及复方对肺癌上皮间充质转化干预作用作一概述，为进一步研究中医影响癌症EMT的确切机制奠定了基础。

1 肺癌上皮间充质转化发生机制

1.1 EMT的特征性改变及其关键调控分子 EMT发生的特征性改变标志是上皮细胞失去极性，骨架发生改变，E-钙黏蛋白（E-cadherin）表达下调，间充质标志物如β-连环蛋白（β-catenin）、N-钙黏蛋白（N-cadherin）、波形蛋白（Vimentin）、纤维连接蛋白（FN）和α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）等的表达上调[10]。EMT过程涉及多种基因调控包括蜗牛家族转录抑制因子1/2（Snail1/2）、锌指E盒结合同源蛋白1/2（ZEB1/2）、Vimentin、转化生长因子-β（TGF-β）、扭曲蛋白（Twist）、SRY盒转录因子（SOX）、紧密连接蛋白-1（ZO-1）等间质基因的上调及E-cadherin等上皮基因的下调[11-12]。Snail、ZEB1/2等基因的上调与抑制E-cadherin基因的转录表达有关[13]，Twist1又直接参与N-cadherin基因表达的上调，导致其转录激活[14]，是EMT的关键调节因子。另外叉头框蛋白C2（FoxC2）也是上皮细胞间质转化过程中的诱导因子，可通过激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（MAPK/ERK）信号通路诱导EMT[15]。

1.2 信号通路在肿瘤EMT调控中的作用 肿瘤细胞发生EMT是受多个信号通路调控的，磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）、蛋白激酶B（Akt）、Wnt/β-连环蛋白（Wnt/β-catenin）信号通路、Notch信号通路、Hippo信号通路、Hedgehog信号通路、核转录因子-κB（NF-κB）等信号通路传导途径的异常激活，并通过控制组蛋白乙酰化、下调E-cadherin表达及上调β-catenin、FN、Vimentin、N-cadherin表达促进EMT的发生，进而诱导人肺癌细胞发生侵袭转移[16-18]。Wnt/β-catenin信号通路是启动癌细胞EMT的经典信号通路，β-catenin是Wnt/β-catenin细胞信号传导途径的重要基因，阻断该信号传导可以逆转EMT[19]。Notch信号通路中Notch受体与配体结合后，释放出Notch胞内结构域（NICD），入核并调节下游靶基因的转录，促进EMT[20]。TGF-β是诱导肿瘤细胞发生EMT的关键信号因子，通过Smad依赖性和非依赖性途径上调节Snail和Twist等基因表达，是EMT发生的主要诱导物[21]。

1.3 微小核糖核酸（miRNA）、外泌体和MMPs在EMT中的调控作用 miRNA与EMT密切相关，通过调控EMT相关标记物的表达或相关信号通路促进EMT过程[22]。外泌体携带蛋白质、核酸等分子，通过Wnt/β-catenin、ERK、Hippo等信号通路激活EMT，促进肿瘤侵袭和转移[23-24]。基质金属蛋白酶（MMPs）在EMT进程中发挥重要作用，能够通过降解细胞外基质（ECM）中的多种成分打通癌细胞侵袭转移路径，多项研究指出MMP-2、MMP-9、MMP-3、MMP-8、MMP-11等MMP家族蛋白酶高表达与肿瘤的增殖、侵袭和转移紧密相连[25]。见图1。

2 单味中药及成分在肺癌EMT转化的作用

2.1 黄酮类 在MMPs中，MMP-2和MMP-9在降解ECM的多个关键组分中尤其重要。葛根的提取物葛根素可抑制侵袭转移相关基因MMP-2和MMP-9的表达有关，进而抑制肿瘤坏死因子-α（TNF-α）对小细胞肺癌细胞H446迁移和侵袭的促进作用[26]。葫芦巴、山楂等中药材中的提取物牡荆素可以上调胱天蛋白酶（Caspase）-3、Caspase-9、B细胞淋巴瘤-2（Bcl-2）和Bcl-2相关X蛋白（Bax）的基因表达，同时抑制MMP-2、MMP-9蛋白表达，显著抑制肺癌细胞增殖、迁移和侵袭，促进细胞凋亡[27]。黄芩的提取物汉黄芩素可通过调控miRNA-135b-3p靶向无眼同源框蛋白4（SIX4）抑制TGF-β_1诱导的A549细胞EMT转化，且增加A549细胞中E-cadherin表达，降低N-cadherin、Vimentin、Snail、Twist表达，阻断信号转导子和转录激活因子3（STAT3）信号通路的激活，降低细胞的侵袭迁移能力[28-29]。又有研究证明黄芩素、黄芩苷可通过阻断细胞内的PI3K/Akt/NF-κB信号通路，抑制抗凋亡基因的表达，诱导肺癌A549细胞自噬，下调间质细胞标志物的表达，上调上皮标志物的表达，抑制EMT，另外黄芩素处理可下调A549和H1299细胞中Notch1和发状分裂相关增强子-1（HES-1）的表达来抑制Notch信号通路，

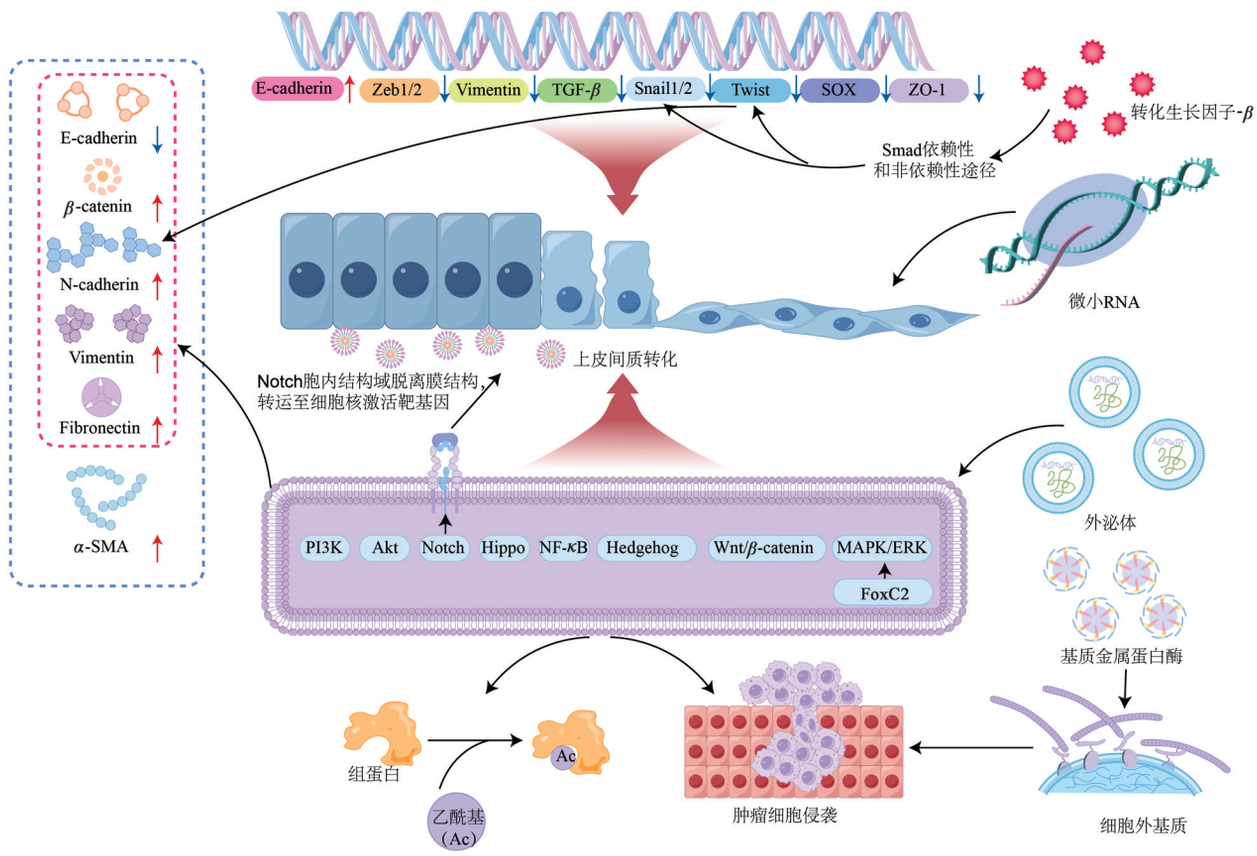


图 1　肺癌 EMT 转化病理机制

Fig. 1　Pathological mechanism of epithelial-Mesenchymal transition (EMT) in lung cancer

抑制 EMT 的发生[30-32]。细颗粒物($PM_{2.5}$)有机提取物能激活肺癌细胞 A549 的 EMT 过程，释放 EMT 诱导因子 TGF-β_1，鹰嘴豆芽素 A 可有效逆转这一过程。鹰嘴豆芽素 A 可以抑制 C-X-C 趋化因子配体(CXCL)12 及其受体 CXCL4 的释放和转录，降低 TGF-β_1 的释放量，又可通过阻断 PI3K/Akt 信号通路上调 E-cadherin 和 β-catenin 的表达，同时抑制 N-cadherin、Vimentin 和 Fibronectin 及负性调节因子 Snail 的表达，降低 MMP-2 和 MMP-9 的活性，抑制肺癌 EMT 过程[33]。橙皮苷能够降低 α-SMA、MMP-9 水平和 MMP-9/组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)值，增加 E-cadherin 水平，减轻 TGF-β_1 诱导的非小细胞肺癌细胞的 EMT 程度，抑制非小细胞肺癌的转移和扩散[34]。木犀草素能够逆转 TGF-β_1 诱导肺癌 A549 细胞的 EMT，抑制肺癌细胞的侵袭和转移[35]。槲皮素能抑制非小细胞肺癌 H3122 细胞的增殖和迁移，减少表皮生长因子(EGF)和肝细胞生长因子(HGF)分泌，降低 Snail 表达，增强 E-cadherin 的 mRNA 转录水平，并减少 Fibronectin 和 Vimentin 蛋白表达，同时提升 ZO-1 蛋白表达来抑制 EMT[36]。臭牡丹总黄酮通过调控 EMT 的相关蛋白逆转 β-catenin 诱导的 EMT，在体内外均对 A549 肺癌细胞具有抑制增殖作用[37]。

2.2　酚类　姜黄素是一种可通过多途径抑制 EMT 的天然酚类化合物，可通过 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路呈剂量依赖性逆转 TGF-β_1 介导的肺癌 A549 细胞发生 EMT，抑制 E-cadherin 下调，显著降低 N-cadherin 和 Vimentin 表达，降低非小细胞肺癌的侵袭迁移能力[38]。姜黄素还可以通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路来抑制 TGF-β 诱导的肺腺癌 A549 细胞 EMT，抑制肺癌细胞的迁移侵袭及血管拟态形成的能力[39]。另外又有研究证明姜黄素能够通过抑制 IncRNA HOTAIR 的表达以实现抑制 EMT 过程[40]。白藜芦醇可以抑制 CL1-5 和 A549 肺腺癌细胞中 miR-520h 介导的信号级联反应，进而可抑制 FoxC2 表达，从而抑制 EMT、细胞运动、转移[41]。另外白藜芦醇可增加肺癌 A549 细胞中 E-cadherin、减少 Fibronectin 和 Vimentin 及转录因子 Snail1 和 Snail2(Slug)的表达等抑制 TGF-β 诱导肺癌细胞的 EMT[42]。绿茶中的主要成分表没食子儿茶素没食子酸酯能够抑制 ZEB1、Snail1、Snail2 和 Twist 等转录因子的激活，并减少磷酸化(p)-Smad2 和 p-ERK1/2 的水平，从而抑制非小细胞肺癌 A549 和 NCI-H1299 细胞的 EMT 过程[43]。

2.3　萜类和苷类　藿香的提取物广藿香酮可以通过下调 MMP-2、MMP-9、增殖细胞核抗原(PCNA)、Vimentin、Bcl-2 和上调 Bax、剪切的(cleaved) Caspase-3 蛋白表达，来抑制肺癌 PC9 细胞的增殖、侵袭和迁移能力，并诱导细胞凋亡[44]。桦木酸能够直接与 Skp1-Skp2 蛋白复合体中 Skp2 蛋白的结合口袋内的 Lys145 位点相互作用，进而抑制 Skp2-SCF E3 泛素连接酶的活性，阻断 Skp2 对 E-cadherin 蛋白的泛素化过程，减缓对 E-cadherin 的降解，降低非小细胞肺癌细胞的迁袭能力[45]。熊果酸可以通过抑制 HGF/细胞间质上皮转换因

子(c-MET)信号通路,抑制肺癌细胞的增殖、侵袭和EMT进程,同时阻断血管生成[46]。M1型肿瘤相关巨噬细胞(M1-TAM)具有强大的抗原呈递能力,可诱导强烈的Th1型免疫反应。通过提高肿瘤微环境中M1-TAM的比例,可以有效抑制M2型肿瘤相关巨噬细胞(M2-TAM)的促肿瘤作用,进而抑制肿瘤细胞的EMT和侵袭。毛利亚木犀草苷皮的提取物白桦酸能够通过mTOR信号通路促使TAM复极化,减少CD206阳性巨噬细胞的数量,提高肿瘤微环境中M1/M2-TAM的比例,抑制EMT,对抗非小细胞肺癌的增殖和迁袭[47]。三七总皂苷可呈剂量依赖性上调上皮标志物E-cadherin的表达并抑制Fibronectin、Vimentin等间质标志物的表达抑制或逆转EMT[48]。薯蓣皂苷是穿山龙的提取物,可以通过逆转由高糖诱导的肺癌A549细胞的EMT进程,抑制高糖诱导的肺癌增殖、侵袭及转移[49]。柴胡皂苷D可以通过抑制Wnt/β-连环蛋白信号传导通路负向调节EMT[50]。

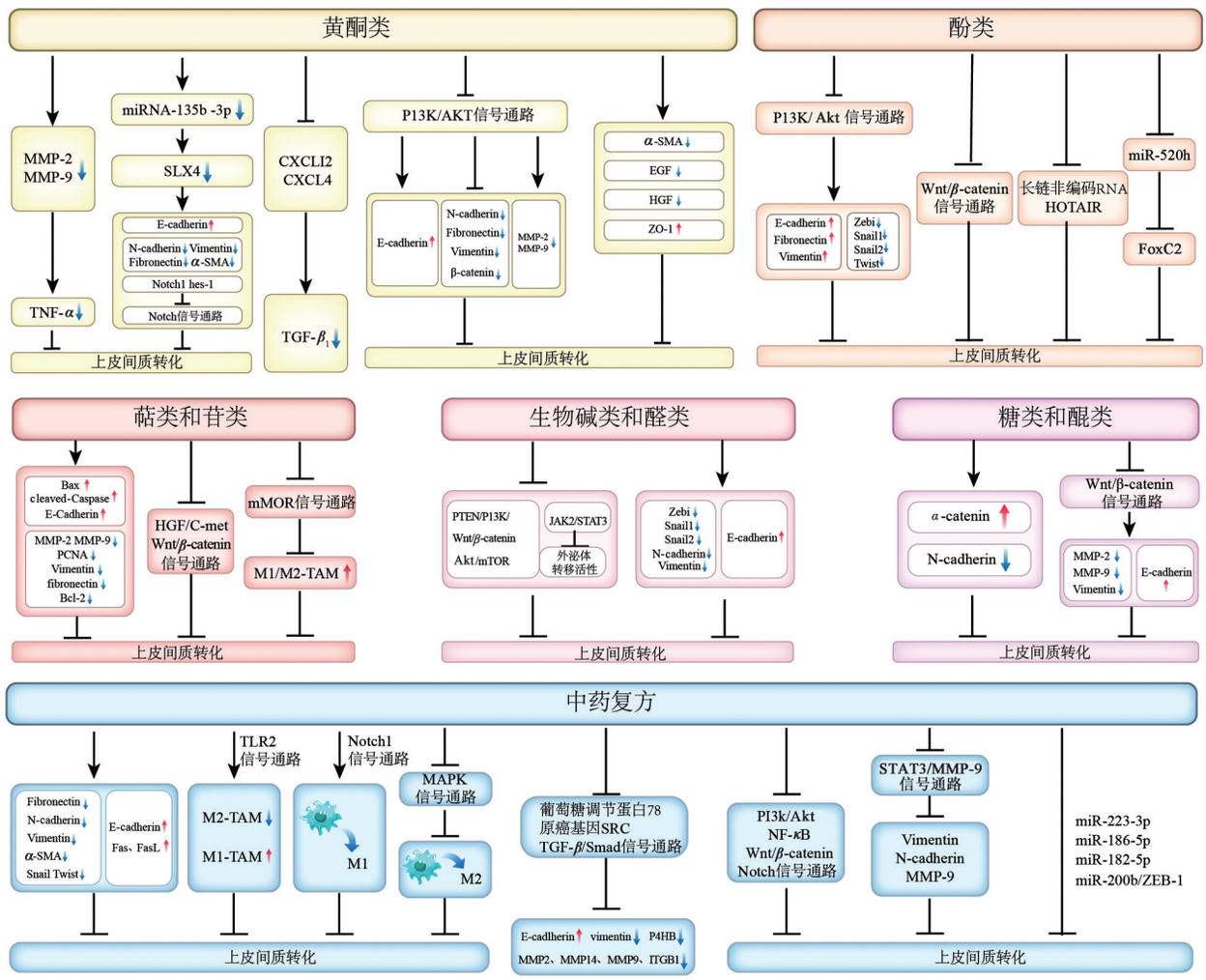
2.4 生物碱类和醛类 苦参可以抑制吉非替尼诱导的非小细胞肺癌耐药细胞(PC9/ZD)中Vimentin及N-cadherin的表达,增加E-cadherin表达,逆转PC9/ZD细胞发生EMT[51]。研究显示苦参碱为苦参中的有效成分,依赖PTEN/PI3K/Akt信号通路调控非小细胞肺癌A549和H1650细胞EMT过程,进而抑制肿瘤的进展[52]。白英甾体生物碱通过抑制Janus激酶2/信号转导子和转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路的磷酸化和EMT过程使A549细胞外泌体有了显著体外转移抑制活性,抑制肿瘤转移的活性[53]。防己诺林碱通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4)产生的活性氧(ROS)来阻断Akt/mTOR信号通路,进而抑制肺癌细胞的EMT过程[54]。龙葵提取物澳洲茄碱可通过下调Snail1、Snail2和ZEB1的表达抑制N-cadherin、Vimentin的表达,促进E-cadherin的表达,逆转EMT进程,抑制A549细胞的增殖与转移[55]。高浓度黄连素可下调A549细胞内HK2的表达进而抑制肺癌细胞糖酵解活性,降低EMT,抑制A549细胞侵袭和迁移能力[56]。蝙蝠葛诺林碱可以逆转EMT和Notch-1,抑制人非小细胞肺癌细胞的迁袭[57]。肉桂醛能够通过终止Wnt/β-catenin途径抑制EMT,从而抑制非小细胞肺癌细胞增殖[58]。

2.5 糖类和醌类 黄芪多糖可显著抑制肺癌细胞的EMT转化。通过干预体内肺腺癌细胞的EMT分子标志物,从基因和蛋白水平都能够使α-连环蛋白(α-catenin)蛋白表达升高,使N-cadherin表达降低,抑制TGF-β_1诱导的肺腺癌耐顺铂细胞株A549及吉非替尼获得性耐药肺腺癌PC9细胞的生长和转移[59-60]。刺五加多糖通过Wnt/β-catenin信号通路抑制MMP-2、MMP-9和Vimentin的表达,并增加E-cadherin的表达,有效抑制非小细胞肺癌NCI-H520细胞的EMT过程[61]。紫草素能逆转由HGF诱导的肺癌PC9细胞EMT,抑制其迁移和侵袭[62]。

2.6 其他 研究发现,千金子可作用于Akt信号通路,下调细胞增殖核抗原(PCNA)、增殖标志物Ki-67、MMP-2等蛋白的表达,抑制肺癌A549细胞的侵袭和转移[63]。方剂配伍现代化研究中,丹参总酚酸、人参总皂苷、人参多糖组成的优化组分复方是活血化瘀配伍代表成分,其可通过与Akt蛋白直接结合,抑制Akt/GSK-3β/p-catenin信号通路活性抑制肺癌的细胞增殖、侵袭、转移和EMT[64]。藤黄酸属于笼状呫吨酮类化合物,对TGF-β诱导后的EMT信号通路中E-cadherin等相关蛋白表达的影响显著抑制人肺腺癌A549细胞的增殖、迁移和侵袭[65]。牡丹皮提取物为丹皮酚、总苷和多糖提取物按照一定比例形成的组合物,可通过显著抑制TGF-β_1诱导的MRC-5细胞中E-cadherin表达的下调及Fibronectin与胶原蛋白Ⅰ(ColⅠ)表达的上调,抑制EMT的进展[66]。冬虫夏草能抑制TGF-β_1诱导肺泡组织中Smad3的表达[67],上调Smad7表达[68],而后者是抑制TGF-β_1诱导的信号通路活化的重要因子,通过多种途径抑制TGF-β_1诱导的EMT反应。北沙参石油醚提取物能够有效抑制TGF-β_1诱导的A549肺泡上皮细胞的EMT过程。具体表现为抑制ColⅠ、Vimentin和α-SMA的表达,并增加E-cadherin的表达[69]。党参乙酸乙酯提取物通过调节TGF-β_1诱导的EMT过程中的关键蛋白表达,可有效抑制A549细胞的EMT和迁移[70]。地黄是环烯醚萜类苷、低聚糖和多糖提取物按照一定比例形成的组合物,通过抑制TGF-β_1信号转导通路及MMP-9降解细胞外基质作用,可有效抑制人肺泡上皮细胞A549的EMT[71]。何首乌醇提取物通过抑制Smad2和ERK1/2信号通路,抑制TGF-β_1诱导的A549细胞上皮间质转化[72]。白山毛桃根提取物抑制EMT过程中,通过下调miR-182-5p的表达水平,上调抑癌基因原钙黏蛋白10(PCDH10)的表达水平,进而抑制非小细胞肺癌细胞H1299增殖与迁袭[73]。白花蛇舌草乙醇提取物使肺腺癌耐药细胞株(A549/DDP)对顺铂的耐药倍数下降近一半,对顺铂的敏感性增加近两倍,并显著降低多药耐药相关蛋白的表达,进而可能影响EMT相关过程[74]。见图2。

3 中药复方在肺癌上皮间充质转化的作用

多项研究表明,肺岩宁方可能通过下调Fibronectin、N-cadherin及转录因子Snail、Twist基因的表达,上调E-cadherin,抑制EMT的发生[75-76]。抑肺饮含药血清可上调E-cadherin,下调Vimentin的表达,抑制NF-κB p65的磷酸化水平及其启动子活性,显著影响肺癌A549细胞的EMT过程。抑肺饮又能抑制靶基因B细胞淋巴瘤-xl(Bcl-xL)和细胞周期蛋白D_1(CyclinD_1) mRNA表达,进而影响肺癌A549细胞的增殖及迁袭能力。此外,还可通过调节Toll样受体2(TLR2)信号通路,能够调节趋化因子配体(CCL)2和CCL5的表达,逆转TAM的表型和浸润,减少M2-TAM的数量,增加M1-TAM的数量,从而影响EMT相关信号通路[77-78]。多项研究证明益气除痰方可能通过抑制葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、TGF-β/Smad、原癌基因肉瘤基因(SRC)、MAPK等多条途径发挥上调E-cadherin、下调Vimentin的作用,同时可减少MMP-2、MMP-14的分泌,进而逆转肺癌A549细胞EMT。此外,体外研究显示益气除痰方含药血清作用于缺氧诱导的A549人肺腺癌细胞,也可明显降低Vimentin及脯氨酸4-羟化酶β亚基(P4HB)表达,抑制EMT的发生[79-81]。芪冬宁方可以通过上调E-cadherin表达,下调Vimentin、Twist、Snail、N-cadherin等表达,抑制肺癌95-D、A549细胞的EMT进程,又可以通过下调MMP-2、MMP-9,抑制MMPs对



注：PIEN. 磷酸酶和张力蛋白同源物；ITGB1. 整合素 β_1；Fas. Fas 死亡受体；FasL. Fas 配体；P4HB. 脯氨酸 4-羟化酶 β 亚基

图 2　中药活性成分及复方治疗肺癌上皮间充质转化作用机制

Fig. 2　Mechanisms of TCM-derived active components and herbal formulations in inhibiting EMT for lung cancer therapy

细胞外基质的降解作用来抑制肺癌细胞发生侵袭转移[82]。肺金生方可通过上调 Notch1 信号通路，调控巨噬细胞向 M1 型极化抑制 A549 细胞的增殖与迁袭[83]。扶正祛邪方对 TGF-β_1 诱导人腺癌 A549 细胞 EMT 有抑制作用，可抑制 Col Ⅰ诱导 TGF-β_3 mRNA 表达，进而抑制 Smad2/3 的磷酸化，减少 Snail 蛋白的表达，上调 E-cadherin 蛋白表达，下调 N-cadherin 蛋白表达[84]。固本解毒方含药血清作用于肺癌 A549 细胞通过抑制 PI3K/Akt 信号通路抑制肿瘤细胞的 EMT[85]。扶正抗癌方通过抑制 STAT3/MMP-9 信号通路，介导下游 Vimentin、N-cadherin 及 MMP-9 的表达，下调 Vimentin 和 N-cadherin 的表达，抑制肺癌 A549、PC9、H1650 细胞的侵袭迁移，逆转 EMT 发生[86]。有研究发现吉非替尼联合除痰解毒方比单用吉非替尼效果更佳，能延缓靶向耐药的发生，其机制与上调 H1975 细胞裸鼠移植瘤中 E-cadherin、下调 Snail 和 Vimentin 表达，进而逆转 EMT 有关[87]。另外益肺散结丸和吉非替尼联合可协同抑制肺癌 PC9 细胞的迁移和侵袭，研究发现其机制与抑制表皮生长因子受体/磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶/糖原合成酶激酶 3β（EGFR/p-p38 MAPK/GSK3β）信号轴进而抑制下游 EMT 过程有关[9]。益肺解毒汤下调 Wnt/β-catenin 通路能抑制缺氧诱导的 A549 细胞的形态变化、侵袭及迁移能力，抑制缺氧诱导的 EMT 的发生[88]，也可以通过 FAT4 激活自噬，诱导细胞凋亡并抑制 EMT 及 A549 细胞的侵袭和迁移[89]。解毒复正汤亦可通过 Wnt/β-catenin 通路下调 E-cadherin 并上调 N-cadherin、Vimentin 和 β-catenin 表达[8]，同时可通过调节 miR-223-3p 并靶向调控转化生长因子 β 受体 3（TGFBR3）及其下游 EMT 相关指标的表达来实现对肺癌 A549 细胞的侵袭迁移的抑制作用[90]。槐耳发酵后热水提取物槐耳清膏能够明显抑制人非小细胞肺癌 NCI-H1299 细胞的增殖能力，其发生机制可能与抑制 MAPK 信号通路有关，逆转 EMT 进程抑制其转移能力[91]。温下方通过下调 pJAK3 表达，抑制 STAT6 磷酸化，减少过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（PPARγ）表达阻止巨噬细胞向 M2 型极化，从而减少 M2-TAM 的数量并抑制肺癌 A549 细胞侵袭转移[92]。固肺消积饮可通过上调外泌体 miR-186-5p 表达抑制

肺癌A549细胞迁移和侵袭[93]。miR-182-5p在肺癌表达异常增高，内皮PAS结构域蛋白1（EPAS1）是miR-182-5p可能的靶基因之一，软坚散结方可能通过下调miR-182-5p的表达，上调EPAS1基因抑制EMT[94]。回生口服液可经miR-200b/锌指E盒结合同源蛋白-1（ZEB-1）信号环路，抑制肺癌细胞EMT[95]。六君子汤含药血清是通过降低TGF-β_1介导的A549细胞MMP-9和整合素β_1蛋白（ITGB1）的表达改善A549细胞的侵袭转移[96]。芪玉三龙方可通过Wnt5a/β-catenin信号通路逆转EMT，抑制肺癌细胞增殖和转移[97]。补阳还五汤通过上调E-cadherin、Snail、N-cadherin、Vimentin的mRNA和蛋白水平，抑制EMT通路关键因子表达，减少信号传导，进而调控肺癌H460细胞增殖与凋亡[98]。近来研究表明，天龙咳喘灵提取物通过下调Notch信号通路，上调E-cadherin表达，下调Fibronectin表达，抑制TGF-β_1诱导的人肺腺癌A549细胞EMT[99]。补肺汤通过抑制TGF-β_1诱导A549细胞的EMT，从而抑制其恶性表型[100]。补中益气汤含药血清通过影响Fas死亡受体/Fas配体（Fas/FasL）信号通路，同时上调相关凋亡蛋白Fas、FasL表达，促进细胞凋亡，影响肿瘤细胞耐药性，可逆转非小细胞肺癌耐药细胞EMT[101]。芪连扶正胶囊可通过NF-κB通路逆转TGF-β介导的EMT作用防止肺腺癌肿瘤转移[102]。肺复康能够通过上调E-cadherin、下调Vimentin的表达从而阻碍肺癌EMT的发生，进而抑制肿瘤的侵袭和转移[103]。加味四君子汤可通过Akt/GSK-3β通路抑制NSCLC细胞EMT[104]。益肺通络方可通过Akt/ERK1/2和TGF-β_1/Smad2通路抑制Lewis肺癌小鼠肿瘤的血管生成和EMT[105]。中药复方组成及其抑制EMT相关机制表见增强出版附加材料。

4 结语

肺癌是全球发病率和死亡率最高的癌症，因其高复发率和高转移率严重威胁人类生命健康，EMT促进肿瘤细胞的侵袭和转移，如何有效抑制肺癌的EMT是目前研究热点。中医药价格低廉、毒副作用小，在抑制肺癌的EMT方面具有广阔的医学应用前景。但仍然存在一些不足和挑战：（1）中药化学成分繁多，结构复杂，其提取、分离、纯化和结构解析仍是目前较大的难题。中药复方成分复杂，作用靶点多，药效物质基础难以清晰，导致其临床开发和应用受限。（2）虽然目前中药活性成分研究主要集中在实验领域，但仍需要进一步补充和丰富更多的动物实验来解决提纯、剂量、安全性等问题，促进到实际临床应用中的转化，为进一步开展大量临床试验提供数据支持。（3）现有研究多针对单一方面，对各活性成分的配伍研究相对匮乏，导致认知片面。同一中药单体提取物可以通过多途径、多通路、多靶点等复杂调控机制发挥抑制肺癌EMT的作用，其相互关系与机制尚未完全明晰，这些成分是相互促进还是相互拮抗有待进一步探究。（4）在研究中药单体提取物或中药复方抑制肺癌EMT的作用时，应注重遵循以辨证论治、整体观念为核心的中医理论指导，重视药物的四性五味。（5）未来还需结合网络药理学、分子生物学、系统生物学、人工智能及数据挖掘技术等多学科知识，从多角度、多层次深入探究分析中药活性成分逆转EMT的生物学机制及科学性，明晰中药活性成分抑制EMT的关键靶点和信号通路，以实现精准防治。

［利益冲突］ 本文不存在任何利益冲突。

［参考文献］

［1］ WOOD S L, PERNEMALM M, CROSBIE P A, et al. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer metastasis and its relationship to potential therapeutic targets[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(4): 558-566.

［2］ BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

［3］ 郑荣寿，陈茹，韩冰峰，等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志，2024，46(3)：221-231.
ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chin J Oncol, 2024, 46(3): 221-231.

［4］ 姚婵，来茂德. 上皮间质转化（EMT）及其分子机制[J]. 国际遗传学杂志，2006，29(4)：290-294.
YAO C, LAI M D. Epithelial-mesenchymal transition and its molecular mechanisms[J]. Int J Genet, 2006, 29(4): 290-294.

［5］ LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(3): 178-196.

［6］ HUBER M A, KRAUT N, BEUG H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression[J]. Curr Opin Cell Biol, 2005, 17(5): 548-558.

［7］ ALI A, ZHANG P, LIANGFANG Y, et al. KLF17 empowers TGF-β/Smad signaling by targeting Smad3-dependent pathway to suppress tumor growth and metastasis during cancer progression[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(3): e1681.

［8］ FANG F, JIN X, MENG J, et al. Jiedu Fuzheng decoction improves the proliferation, migration, invasion and EMT of non-small cell lung cancer via the Wnt/β-catenin pathway[J]. Cell Div, 2023, 18(1): 22.

［9］ ZHOU R, QIN B, ZHUANG Z, et al. Mechanistic insights into Yifei Sanjie pill's regulation of EMT to enhance gefitinib treatment effect in NSCLC by in silico analysis and experimental validation[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 334: 118343.

［10］ GAO M, LAI K, DENG Y, et al. Eriocitrin inhibits epithelial-mesenchymal transformation (EMT) in lung adenocarcinoma cells via triggering ferroptosis[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(19): 10089-10104.

［11］ ZHANG L N, KONG C F, ZHAO D, et al. Fusion with mesenchymal stem cells differentially affects tumorigenic and metastatic abilities of lung cancer cells[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 3570-3582.

［12］ WU J, ZHANG Y, CHENG R, et al. Expression of epithelial-mesenchymal transition regulators TWIST, SLUG and SNAIL in follicular thyroid tumours may relate to widely invasive, poorly differentiated and distant metastasis[J]. Histopathology, 2019, 74(5): 780-791.

[13] LARSEN J E, NATHAN V, OSBORNE J K, et al. ZEB1 drives epithelial-to-mesenchymal transition in lung cancer[J]. J Clin Invest, 2016, 126(9): 3219-3235.

[14] ALEXANDER N R, TRAN N L, REKAPALLY H, et al. N-cadherin gene expression in prostate carcinoma is modulated by integrin-dependent nuclear translocation of Twist1[J]. Cancer Res, 2006, 66(7): 3365-3369.

[15] CHEN Y, DENG G, FU Y, et al. FOXC2 promotes oxaliplatin resistance by inducing epithelial-mesenchymal transition via mapk/erk signaling in colorectal cancer[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 1625-1635.

[16] YU L, WEI J, LIU P. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 85: 69-94.

[17] LI Z, WU S, LIU W. Advances in Wnt/β-catenin signaling pathway in lung cancer: A review[J]. Altern Ther Health Med, 2024, 30(1): 238-247.

[18] WANG Z, LI Y, KONG D, et al. The role of Notch signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition (EMT) during development and tumor aggressiveness[J]. Curr Drug Targets, 2010, 11(6): 745-751.

[19] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/β-catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 3.

[20] KAR R, JHA N K, JHA S K, et al. A "NOTCH" deeper into the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) program in breast cancer[J]. Genes (Basel), 2019, 10(12): 961.

[21] 崔文芳, 李丽. TGF-β信号通路相关上皮间质转化机制在肺腺癌中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(5): 764-769.
CUI W F, LI L. Research progress on TGF-β signaling pathway-related epithelial-mesenchymal transition mechanisms in lung adenocarcinoma[J]. J Clin Pulm Med, 2023, 28(5): 764-769.

[22] ZHANG J, WU L, DING R, et al. Role of miRNA-122 in cancer (Review)[J]. Int J Oncol, 2024, 65(3): 83.

[23] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: Mechanisms and consequences in cancer[J]. Dis Model Mech, 2021, 14(4): dmm047662.

[24] KIM H, LEE S, SHIN E, et al. The emerging roles of exosomes as EMT regulators in cancer[J]. Cells, 2020, 9(4): 861.

[25] WEI C. The multifaceted roles of matrix metalloproteinases in lung cancer[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1195426.

[26] 杨洁, 郑凤龙, 任喜尚. 葛根素对人炎性因子肿瘤坏死因子-α诱导的小细胞肺癌细胞迁移和侵袭促进作用的影响及机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 616-620.
YANG J, ZHENG F L, REN X S. Effects and mechanisms of puerarin on TNF-α-induced migration and invasion in small cell lung cancer cells[J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(3): 616-620.

[27] 赵蓓, 焦丽静, 金燊懿, 等. 牡荆素对A549肺癌细胞凋亡和转移的作用及其机制[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(1): 65-68.
ZHAO B, JIAO L J, JIN S Y, et al. Effects of vitexin on apoptosis and metastasis of A549 lung cancer cells and its mechanisms[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(1): 65-68.

[28] ZHAO Z, LIU B, SUN J, et al. Baicalein inhibits orthotopic human non-small cell lung cancer xenografts via src/id1 pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 9806062.

[29] 王凌, 李艺炫, 蒋宗胜, 等. 汉黄芩素调控miRNA-135b-3p靶向SIX4抑制A549细胞上皮间质转化的分子机制[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3225-3233.
WANG L, LI Y X, JIANG Z S, et al. Molecular mechanism of Wogonin inhibits EMT of A549 cells by the regulation of miRNA-135b-3p targeting SIX4[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(24): 3225-3233.

[30] 王林, 吴翠芸, 汪贤竹, 等. 黄芩苷对肺癌A549细胞自噬及上皮间质转化的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(11): 1960-1968.
WANG L, WU C Y, WANG X Z, et al. Effects of baicalin on cell autophagy and epithelial-mesenchymal transformation in lung cancer A549 cells[J]. Chin J Cell Biol, 2020, 42(11): 1960-1968.

[31] 邓帅, 高峰, 田青. 黄芩素对人肺癌细胞A549耐顺铂株顺铂细胞毒性及Akt/NF-κB信号通路关系分析[J]. 四川中医, 2018, 36(8): 50-53.
DENG S, GAO F, TIAN Q. Effect of baicalein on cytotoxicity and Akt/NF-κB signaling pathway of cisplatin in human lung cancer cell line A549[J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 2018, 36(8): 50-53.

[32] SU G, CHEN H, SUN X. Baicalein suppresses non small cell lung cancer cell proliferation, invasion and Notch signaling pathway[J]. Cancer Biomark, 2018, 22(1): 13-18.

[33] 张熠霞. 鹰嘴豆芽素A缓解PM2.5有机提取物诱导肺癌细胞EMT机制研究[D]. 天津: 天津大学, 2020.
ZHANG Y X. Investigation on the mechanisms of biochanin a inhibits EMT inducedby $PM_{2.5}$ organic extracts[D]. Tianjin: Tianjin University, 2020.

[34] 任周新, 余海滨, 李丽, 等. 橙皮苷对TGF-β_1诱导的A549非小细胞肺癌细胞上皮间质转化的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(8): 690-693.
REN Z X, YU H B, LI L, et al. Effects of hesperidin on epithelial mesenchymal transition of non-small cell lung cancer A549 cells induced by TGF-β_1[J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37(8): 690-693.

[35] 缪存静, 陈俊杰, 历星, 等. 木犀草素逆转由TGF-β_1诱导的人肺癌细胞上皮-间充质转化的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(7): 1163-1168.
MIAO C J, CHEN J J, LI X, et al. Effect of luteolin on TGF-β_1-induced epithelial-mesenchymal transition in lung cancer A549 cells[J]. Chin J Pathophysiol, 2019, 35(7): 1163-1168.

[36] 赵存玲, 郭凤龙, 谈燕燕, 等. 槲皮素通过EMT途径抑制H3122细胞迁移[J]. 河北医药, 2019, 41(2): 170-173.
ZHAO C L, GUO F L, TAN Y Y, et al. The molecular mechanism of quercetin in inhibiting invasion and migration of non-small cell lung cancer cell line H3122 via EMT pathway[J]. Hebei Med J, 2019, 41(2): 170-173.

[37] 余娜, 马思静, 朱克俭. 臭牡丹总黄酮对A549细胞上皮间质转化相关蛋白的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(5):

10-13.
YU N, MA S J, ZHU K J. Effect of the total flavonoid of clerodendron bungei steud on the epithelial mesenchvmal transition related proteins in A549 cells[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2016, 36(5): 10-13.

[38] 李优, 王剑, 牟好, 等. 姜黄素通过 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制 TGF-β_1 诱导的肺癌细胞上皮间质转化[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(8): 607-614.
LI Y, WANG J, MOU H, et al. Curcumin Inhibits TGF-β_1-induced epithelial-mesenchymal transition of lung adenocarcinoma cells via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. J Oncol, 2016, 22(8): 607-614.

[39] 汪玉琪, 来岳标, 姚庆华. 姜黄素对转化生长因子-β 诱导的 A549 细胞上皮间质转化的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(1): 22-26, 99-100.
WANG Y Q, LAI Y B, YAO Q H. Effect of curcumin on epithelial-mesenchymal transition induced by TGF-β in A549 lung adenocarcinoma cells[J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2016, 26(1): 22-26, 99-100.

[40] 郑爽, 许林晖, 夏书月. 姜黄素抑制肺癌细胞 A549 上皮间质转化的机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(9): 32-40.
ZHENG S, XU L H, XIA S Y. Mechanism of curcumin inhibiting epithelial mesenchymal transformation of lung cancer cell line A549[J]. China J Mod Med, 2022, 32(9): 32-40.

[41] 高俊英, 季淑华, 郑兆娣, 等. 白藜芦醇抑制上皮肿瘤细胞侵袭和迁移的机制[J]. 生命科学, 2018, 30(7): 752-757.
GAO J Y, JI S H, ZHENG Z D, et al. Mechanisms of resveratrol inhibiting the invasion and migration of epithelial tumor cells[J]. Chin Bull Life Sci, 2018, 30(7): 752-757.

[42] 张黎媛. 白藜芦醇及其代谢产物与类似物抗癌症转移作用机制研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(20): 4346-4352.
ZHANG L Y. Research progress on anti-metastatic mechanism of resveratrol and its metabolites and analogues in cancer cells[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(20): 4346-4352.

[43] 朱耀东, 刘延庆. 中药抑制肿瘤上皮间质转化的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 228-232.
ZHU Y D, LIU Y Q. Research of mechanism of Chinese herbal drug on epithelial-mesenchymal transition against cancer[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2014, 20(6): 228-232.

[44] 孙满, 冯协和, 刘佳玲, 等. 广藿香酮对肺癌 PC-9 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(21): 2399-2404.
SUN M, FENG X H, LIU J L, et al. Effect of pogostone on the proliferation and apoptosis of lung cancer PC-9 cells[J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(21): 2399-2404.

[45] 何丹华. 桦木酸通过靶向 Skp2/E-cadherin 信号轴抑制肺癌细胞转移的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
HE D H. Betulinic acid exerts antimetastatic activity through targeting Skp2/E-cadherin axis in NSCLC[D]. Guangzhou: Guangzhou Univ Chin Med, 2021.

[46] 蔺晨, 李霜, 冯涛, 等. 熊果酸通过 HGF/c-met 通路逆转肺癌 A549 细胞上皮间质转化及血管生成[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(12): 2203-2208.
LIN C, LI S, FENG T, et al. Ursolic acid reverses epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in lung cancer A549 cells through HGF/c-met pathway[J]. J Mod Oncol, 2023, 31(12): 2203-2208.

[47] 曾安琪, 陈雪, 戴瑛, 等. 基于 mTOR 信号通路研究桦木酸对肿瘤相关巨噬细胞复极化影响以及对非小细胞肺癌的抗肿瘤作用[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(9): 2376-2384.
ZENG A Q, CHEN X, DAI Y, et al. Betulinic acid inhibits non-small cell lung cancer by repolarizing tumor-associated macrophages via mTOR signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(9): 2376-2384.

[48] 阮越勇, 张浩军, 疏欣杨, 等. 三七总皂苷对肺癌 A549 细胞上皮间质转化的抑制作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(1): 76-81.
RUAN Y Y, ZHANG H J, SHU X Y, et al. Inhibitory effect of *Panax notoginseng* saponins on EMT in lung cancer A549 cells[J]. Chin J Integr Tradit Clin West Med, 2019, 39(1): 76-81.

[49] 申屠乐, 陈梦静, 李影影, 等. 薯蓣皂苷通过逆转上皮间质转化抑制高糖诱导的肺癌细胞转移机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4044-4047.
SHEN T L, CHEN M J, LI Y Y, et al. Mechanism of Dioscin in inhibiting hyperglycemia-induced lung cancer cells metastasis through reversing EMT[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(7): 4044-4047.

[50] 管淑红, 王智刚, 朱煜明, 等. 柴胡皂苷 D 对肺纤维化小鼠上皮-间质转化的干预作用及机制研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(22): 2913-2916.
GUAN S H, WANG Z G, ZHU Y M, et al. Intervention effect and mechanism of saikosaponin D on epithelium-mesenchymal transformation in mouse with pulmonary fibrosis[J]. Chongqing Med J, 2018, 47(22): 2913-2916.

[51] 沈云飞, 詹建伟. 苦参对耐吉非替尼人肺腺癌 PC9/ZD 细胞上皮间质转化及吉非替尼药物敏感性的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(9): 706-708, 13, 87.
SHEN Y F, ZHAN J W. Effects of lightyellow sophora root (sophora flavescens) on epithelial-mesenchymal transition and drug sensitivity of gefitinib-resistant human lung adenocarcinoma PC9/ZD cells[J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 29(9): 706-708, 13, 87.

[52] 俞森权, 胡佳丽, 高文仓. 苦参碱通过 PTEN/PI3K/Akt 通路调控非小细胞肺癌上皮间质转化并影响细胞迁移和侵袭[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(11): 90-95.
YU S Q, HU J L, GAO W C. Matrine regulates epithelial mesenchymal transition and affects cell migration and invasion through PTEN/PI3K/Akt pathway in non-small cell lung cancer[J]. J Med Res, 2021, 50(11): 90-95.

[53] 吴桐. 中药白英抗肿瘤物质基础及其干预外泌体抑制非小细胞肺癌转移研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
WU T. Study on the antitumor material basis of solanum lyratum and its intervention with exosomes to inhibit metastasis of non-small cell lung cancer[D]. Beijing: China Acad Chin Med Sci, 2021.

[54] 陈博南. 防己诺林碱抑制肺癌转移的分子机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.

CHEN B N. Molecular mechanism of fangchinoline in inhibiting metastasis of lung cancer[D]. Guangzhou: Guangzhou Univ Chin Med, 2020.

[55] 龙顺钦, 河文峰, 廖桂雅, 等. 龙葵提取物澳洲茄碱抑制A549细胞转移的分子机制研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1802-1805.
LONG S Q, HE W F, LIAO G Y, et al. Molecular mechanism of solasonine extracted from solanum nigrum in inhibiting A549 metastasis[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(8): 1802-1805.

[56] 吴国成, 陈焕. 黄连素调节非小细胞肺癌细胞糖酵解水平并抑制A549细胞EMT的发生[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(8): 1206-1211.
WU G C, CHEN H. Berberine regulating the level of glycolysis in non-small cell lung cancer cells and inhibiting the occurrence of EMT in A549 cells[J]. J Clin Pulm Med, 2020, 25(8): 1206-1211.

[57] LI D D, QIN X C, YANG Y, et al. Daurinoline suppressed the migration and invasion of chemo-resistant human non-small cell lung cancer cells by reversing EMT and Notch-1 and sensitized the cells to Taxol[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2019, 66: 109-115.

[58] WU C, ZHUANG Y, JIANG S, et al. Cinnamaldehyde induces apoptosis and reverses epithelial-mesenchymal transition through inhibition of Wnt/β-catenin pathway in non-small cell lung cancer[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 84: 58-74.

[59] 张颖, 王淳, 于丹, 等. 黄芪多糖抑制肺腺癌A549/DDP细胞移植瘤裸鼠EMT改善顺铂耐药的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 79-85.
ZHANG Y, WANG C, YU D, et al. *Astragalus* polysaccharides improve cisplatin resistance by inhibiting EMT of lung adenocarcinoma A549/DDP cells transplanted into nude mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(6): 79-85.

[60] 魏佳, 张玥, 刘莲, 等. 黄芪多糖逆转吉非替尼获得性耐药肺腺癌细胞的作用研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(1): 1-5.
WEI J, ZHANG Y, LIU L, et al. Study on the effect of *Astragalus* polysaccharide on reversion of acquired gefitinib resistant lung adenocarcinoma cells[J]. J Clin Exp Med, 2019, 18(1): 1-5.

[61] SUN D, CHEN J, HU H, et al. Acanthopanax senticosus polysaccharide suppressing proliferation and metastasis of the human non-small cell lung cancer NCI-H520 cells is associated with Wnt/β-catenin signaling[J]. Neoplasma, 2019, 66(4): 555-563.

[62] 沈东, 王维. 紫草素对HGF诱导的人肺癌细胞上皮-间充质转化的逆转作用[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(9): 1622-1626.
SHEN D, WANG W. Reverse effect of shikonin on epithelial-mesenchymal transition induced by HGF in lung cancer cells[J]. Chin J Pathophysiol, 2018, 34(9): 1622-1626.

[63] 杜健磊, 王俊苹, 刘伟. 千金子介导Akt信号通路抑制肺癌细胞A549迁移和侵袭及上皮间质转化的研究[J]. 中药材, 2021, 44(1): 190-195.
DU J L, WANG J P, LIU W. Semen Euphorbiae inhibits migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in lung cancer A549 cells via Akt signaling pathway[J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(1): 190-195.

[64] 马艳霞. 丹参—人参组分复方通过Akt/GSK-3β/β-catenin通路抑制肺癌EMT和转移作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
MA Y X. Mechanism of OCF inhibiting EMT and metastasis of lung cancer through Akt/GSK-3β/β -catenin pathway [D]. Nanjing: Nanjing Univ Chin Med, 2021.

[65] 曹悦, 刘春英. 藤黄酸对人肺腺癌A549细胞上皮-间质转化的影响及机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(9): 29-33.
CAO Y, LIU C Y. Effect of gambogic acid on epithelial mesenchymal transformation of human lung adenocarcinoma A549 cells and its mechanism[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(9): 29-33.

[66] 任周新, 余海滨, 冯素香, 等. 牡丹皮提取物抑制TGF-β_1诱导的肺泡上皮细胞的间质转化和肺成纤维细胞的活化[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 2948-2951.
REN Z X, YU H B, FENG S X, et al. Extracts from cortex moutan inhibits epithelial to mesenchymal transition of alveolar epithelial cells and activation of pulmonary fibroblasts[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2016, 34(12): 2948-2951.

[67] 魏晓群, 李时悦. 人工冬虫夏草对IPF上皮间充质转分化过程中Smad3核转位和下游靶基因的干预作用[J]. 广东医学, 2013, 34(2): 194-197.
WEI X Q, LI S Y. Artificial Cordyceps sinensis inhibits Smad3 nuclear translocation and downstream targets during EMT in IPF[J]. Guangdong Med J, 2013, 34(2): 194-197.

[68] GAO G X, LI Q M, SHEN H H. Effect of astragali-cordyceps mixtura on TGF-beta/Smad signal pathway in the lung of asthma airway remodeling[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 125(1): 68-74.

[69] 李雅群, 相美容, 容蓉, 等. 北沙参石油醚部位抑制TGF-β_1诱导的A549细胞上皮间质转化[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1736-1741.
LI Y Q, XIANG M R, RONG R, et al. Inhibitory effect of Glehniae Radix petroleum ether part on TGF-β_1-induced epithelial mesenchymal transition in A549 cells[J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(9): 1736-1741.

[70] 高欢, 李雅群, 朱庆均, 等. 党参乙酸乙酯提取物抑制上皮间质转化作用的谱效关系研究[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(9): 1923-1926, 2013.
GAO H, LI Y Q, ZHU Q J, et al. Spectrum-effect relationship of ethyl acetate extraction from Codonopsis Radix inhibiting EMT[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2018, 45(9): 1923-1926, 2013.

[71] 李建生, 任周新, 余海滨, 等. 地黄对人肺泡上皮细胞间质转化的抑制作用[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 154-157.
LI J S, REN Z X, YU H B, et al. Inhibitory effect of *Rehmannia glutinosa* Libosch. on human alveolar epithelial to mesenchymal transition[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2016, 32(2): 154-157.

[72] 陈晨, 张莉琳, 章丹丹, 等. 12种中药醇提取物对TGF-β_1诱导的A549细胞上皮间质转化的干预作用[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(10): 72-77.
CHEN C, ZHANG L L, ZHANG D D, et al. Effects of 12 kinds

of ethanol extracts of Chinese traditional medicine on TGF-β_1 induced epithelial-mesenchymal transition in A549 cells[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2018, 52(10): 72-77.

[73] 胡玉海, 王晨, 谢宇端, 等. 白山毛桃根提取物通过调控 miR-182-5p/PCDH10 表达抑制非小细胞肺癌细胞增殖、迁移、侵袭[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(23): 5383-5387.
HU Y H, WANG C, XIE Y D, et al. Extractive of radix actnidiae erianthae inhibits proliferation, migration, and invasion of NSCLC cells by regulating miR-182-5p/PCDH10 expression[J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(23): 5383-5387.

[74] 高宝安, 陈世雄, 邓红艳, 等. 白花蛇舌草乙醇提取物对肺腺癌 A549/DDP 细胞的耐药逆转及其机制[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(11): 2714-2716.
GAO B A, CHEN S X, DENG H Y, et al. Ethanol extracts of *Oldenlandia diffusa* reverses cisplatin resistance in A549/DDP cells and its mechanism[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2009, 20(11): 2714-2716.

[75] 康小红, 王立芳, 王中奇, 等. 肺岩宁方延缓 TKIs 靶向治疗晚期肺腺癌耐药的临床观察[J]. 新中医, 2012, 44(9): 52-54.
KANG X H, WANG L F, WANG Z Q, et al. Clinical observation of Feiyanning formula delaying TKIs targeted therapy resistance in advanced lung adenocarcinoma[J]. J New Chin Med, 2012, 44(9): 52-54.

[76] 张亚辉, 蔡玥娇, 邓海滨, 等. 肺岩宁下调转录因子 Snail 表达抑制人肺腺癌 A549 细胞 EMT 发生及侵袭转移[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(4): 1239-1249.
ZHANG Y H, CAI Y J, DENG H B, et al. Feyanning formula down-regulated the expression of transcription factor Snail and inhibited EMT occurrence, invasion and metastasis of human lung adenocarcinoma A549 cells[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(4): 1239-1249.

[77] 汪一帆, 陈观平, 李颖, 等. 抑肺饮抑制肺癌转移的机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(10): 2209-2217.
WANG Y F, CHEN G P, LI Y, et al. Study on mechanism of Yifei Yin inhibiting lung cancer metastasis[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2021, 38(10): 2209-2217.

[78] 汪一帆, 应栩华, 陈观平, 等. 抑肺饮调控巨噬细胞表型干预肺癌转移的作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1389-1394.
WANG Y F, YING X H, CHEN G P, et al. Effects of Yifei Yin on inhibiting lung cancer metastasis by regulating macrophage phenotype[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(3): 1389-1394.

[79] 陈昌明, 孙玲玲, 林丽珠. 益气除痰方对 BALB/c-nu 裸小鼠 A549 肺癌转移的抑制作用及其机制探索[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(4): 513-519.
CHEN C M, SUN L L, LIN L Z. Inhibitory effects and mechanism of Yiqi Chutan formula on A549 lung cancer metastasis in BALB/c-nu nude mice[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2016, 27(4): 513-519.

[80] 孙玲玲, 林丽珠. 益气除痰方对缺氧微环境下 A549 细胞上皮间质转化及 P4HB 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(5): 454-457.
SUN L L, LIN L Z. Effects of Yiqi Huata decoction on epithelial-mesenchymal transition and P4HB expression in A549 cells under hypoxia microenvironment[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2013, 24(5): 454-457.

[81] 周京旭, 林丽珠, 王淑美. 益气除痰方下调 vimentin 表达与逆转 EMT 相关性研究[J]. 中医药通报, 2014, 13(5): 60-63.
ZHOU J X, LIN L Z, WANG S M. Yiqi Chutan decoction downregulates vimentin to reverse EMT[J]. Tradit Chin Med J, 2014, 13(5): 60-63.

[82] 王程燕, 焦丽静, 杨文笑, 等. 基于网络药理学探讨芪冬宁方对抗肺癌转移的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2634-2638.
WANG C Y, JIAO L J, YANG W X, et al. Study on the mechanism of Qidongning formula against lung cancer metastasis based on network pharmacology[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(5): 2634-2638.

[83] 杨敏, 高文仓, 陈卫健, 等. 肺金生方激活 Notch1 信号通路诱导巨噬细胞极化抑制非小细胞肺癌的实验研究[J]. 中药材, 2023, 46(2): 484-490.
YANG M, GAO W C, CHEN W J, et al. Feijinsheng formula activates Notch1 signaling to induce macrophage polarization and inhibit NSCLC[J]. J Chin Med Mater, 2023, 46(2): 484-490.

[84] 方志红, 李雁, 王艳春, 等. 扶正祛邪方对肺癌 A549 细胞 EMT 的抑制作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 536-538, 769.
FANG Z H, LI Y, WANG Y C, et al. Intervention effect and mechanism research of Fuzheng Quxie decoction in invasion and metastasis of lung cancer cell A549[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 33(3): 536-538, 769.

[85] 朱冬菊, 朴炳奎, 秦腾腾, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨固本解毒方含药血清对肺癌 A549 细胞 EMT 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 93-99.
ZHU D J, PIAO B K, QIN T T, et al. Effect of Guben Jiedu prescription-medicated serum on epithelial-mesenchymal transition of lung cancer A549 cells: Based on PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(22): 93-99.

[86] LI L, WANG S, YANG X, et al. Traditional Chinese medicine, Fuzheng Kang-Ai decoction, inhibits metastasis of lung cancer cells through the STAT3/MMP9 pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 2461-2468.

[87] 罗杨, 童冰杰, 赵宾, 等. 除痰解毒方通过 EMT 途径逆转肺癌吉非替尼耐药[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(1): 34-40.
LUO Y, TONG B J, ZHAO B, et al. Chutan-Jiedu decoction reverses resistance of lung cancer to gefitinib by processing EMT[J]. Chin J Pathophysiol, 2019, 35(1): 34-40.

[88] 王珊珊, 赵新鲜, 郭立中. 益肺解毒汤对人肺腺癌 A549 细胞侵袭迁移的影响及相关机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 108-113.
WANG S S, ZHAO X X, GUO L Z. Intervention effect and mechanism of Yifei Jiedu decoction in invasion and metastasis

of lung cancer cell A549[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(22): 108-113.

[89] WANG S, WANG Z, WU Y, et al. The TCM prescription Yi-Fei-Jie-Du-Tang inhibit invasive migration and EMT of lung cancer cells by activating autophagy[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 9160616.

[90] 姚菲, 石玮, 吕梦玉, 等. 解毒复正汤通过干扰 miR-223-3p 并靶向调控 TGFBR3 影响肺癌侵袭转移的实验研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(4): 1358-1366.
YAO F, SHI W, LV M Y, et al. Experimental study on the effect of JieduFuzheng decoction on the invasion and metastasis of lung cancer by interfering with miR-223-3p and trgeting TGFBR3[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(4): 1358-1366.

[91] 田颖颖, 杨爱琳, 陈孝男, 等. 槐耳清膏抑制人非小细胞肺癌 NCI-H1299 细胞生长和转移及其作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3700-3706.
TIAN Y Y, YANG A L, CHEN X N, et al. Effect of Huaier aqueous extract on growth and metastasis of human non-small cell lung cancer NCI-H1299 cells and its underlying mechanisms[J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(15): 3700-3706.

[92] 王梦然, 毕倩宇, 章蓓滢, 等. 温下方调控肿瘤相关巨噬细胞 M2 型极化抑制肺癌侵袭转移的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2799-2804.
WANG M R, BI Q Y, ZHANG B Y, et al. Mechanism of Wenxia formula regulating M2 polarization of TAMs and inhibiting the invasion and metastasis of lung cancer[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(5): 2799-2804.

[93] 陈思勤, 曾普华, 张振, 等. 固肺消积饮上调外泌体 microRNA-186-5p 表达抑制肺癌 A549 细胞迁移和侵袭[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(23): 2856-2860.
CHEN S Q, ZENG P H, ZHANG Z, et al. Gufei Xiaoji decoction inhibits lung cancer A549 cell migration and invasion by up-regulating exosomal microRNA-186-5p expression[J]. Chin J Immunol, 2021, 37(23): 2856-2860.

[94] 焦丽静. 软坚散结方调控 miR-182-5p 表达影响 EMT 抗肺癌复发转移作用机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
JIAO L J. The Mechanism of Ruanjian Sanjie formula on regulating miR-182-5p and inhibiting EMT metastasis in lung cancer[D]. Shanghai: Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2020.

[95] 余倩如. 回生口服液经 miR-200b/ZEB-1 信号环路调控肺癌细胞 EMT 的机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
YU Q R. Study on the mechanism of Huisheng oral liquid regulating EMT of lung cancer cells via miR-200b/ZEB-1 signal loop[D]. Sichuan: Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2020.

[96] 姜林林, 于丹, 唐莹, 等. 六君子汤含药血清对 TGF-β_1 介导的 A549 细胞 MMP-9 和整合素 β_1 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7): 1601-1604, 799-800.
JIANG L L, YU D, TANG Y, et al. Effect of serum containing Liujunzi decoction on MMP-9 and integrinβ_1 of A549 cells mediated by TGF-β_1[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(7): 1601-1604, 799-800.

[97] 张裕. 芪玉三龙方联合化疗对中晚期 NSCLC 患者的临床疗效及机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
ZHANG Y. To investigate the clinical efficacy and mechanism of Qiyu Sanlong prescription combined with chemotherapy inpatients with advanced NSCLC[D]. Anhui: Anhui Univ Chin Med, 2023.

[98] 张红, 苏运, 朱纪烨, 等. 补阳还五汤有效组分对肺癌细胞增殖及转移的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(3): 47-51.
ZHANG H, SU Y, ZHU J Y, et al. Active components of Buyang Huanwu decoction affect proliferation and metastasis of lung cancer cells[J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 2022, 40(3): 47-51.

[99] 李航, 潘俊辉, 徐军, 等. 天龙咳喘灵提取物对 A549 细胞上皮间质转化的影响及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(5): 621-626.
LI H, PAN J H, XU J, et al. Effect and mechanism of Tianlong Kechuanling extract on epithelial-mesenchymal transition in A549 cells[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2016, 27(5): 621-626.

[100] HE X R, HAN S Y, LI X H, et al. Chinese medicine Bu-Fei decoction attenuates epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer via inhibition of transforming growth factor β_1 signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 204: 45-57.

[101] 周琳. 补中益气汤干预上皮间质转化对 A549/DDP 细胞凋亡的影响的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.
ZHOU L. Effects of Buzhong Yiqi Decoction intervening epithelial-mesenchymal transition on apoptosis in A549/DDP cells[D]. Shenyang: Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2017.

[102] 谭兆峰. 基于 NF-κB 相关炎性信号通路探讨芪连扶正胶囊抑制肺癌增殖与转移的机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
TAN Z F. Study on the mechanism of Qilian Fuzheng capsule inhibiting theproliferation and metastasis of lung cancer based on NF-κB-relatedinflammatory signal pathway[D]. Jinan: Shandong Univ Tradit Chin Med, 2021.

[103] 夏丹, 李勇敏, 谭小宁, 等. 肺复康对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤生长及 E-cadherin、Vimentin 和 TGF-β 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(3): 30-33.
XIA D, LI Y M, TAN X N, et al. Effects of Feifukang on the growth of tumor and expression of e-cadherin, vimentin, and TGF-β in mice with lewis lung cancer[J]. J Hunan Univ Chin Med, 2015, 35(3): 30-33.

[104] SHAO N, XIAO Y, ZHANG J, et al. Modified Sijunzi decoction inhibits epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer by attenuating Akt/GSK3β pathway in vitro and in vivo[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 821567.

[105] QI Q, HOU Y, LI A, et al. Yifei Tongluo, a Chinese herbal formula, suppresses tumor growth and metastasis and exerts immunomodulatory effect in lewis lung carcinoma mice[J]. Molecules, 2019, 24(4): 731.

[责任编辑 张丰丰]